Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W a c h s m u t h

Wirkung von Ad 122 und Depot - Buscopan auf Spasmen der Eingeweidehohlorgane

Inaugural - Dissertation
verfasst und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von

Ursula Böckmann
aus Magdeburg

Würzburg
1955

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549822_0175

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W a c h s m u t h

Wirkung von Ad 122 und Depot - Buscopan auf Spasmen der Eingeweidehohlorgane

Inaugural - Dissertation
verfasst und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius - Maximilians - Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
vorgelegt von
Ursula Böckmann
aus Magdeburg

Tag der mündl. Prüfung:
28. Juli 1955

Würzburg
1955

Referent : Privat-Dozent Dr. H o l l e

Korreferent: Professor Dr. W a c h s m u t h

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinem Vater
in Dankbarkeit

Die Motilität der Eingeweidehohlorgane hängt von der Steuerung des Vegetativums ab.Es umfasst mit seinem "nervösen Terminalreticulum" jede einzelne Körperzelle. Auf Grund dieser anatomisch gesicherten Feststellung (1) erscheint uns verständlich, dass es bei jeder Erkrankung in Mitleidenschaft gezogen wird. Es reagiert dann mit veränderter Funktion, die sich klinisch fassbar vor allem an den muskulären Hohlorganen auswirkt. An jenen Organen findet die veränderte Funktion als Spasmus oder als paralytische Dilatation ihren Ausdruck.

Solche Spasmen sind die Folge einer vegetativen Irritation und eine Begleiterscheinung von Entzündungsvorgängen, Steinerkrankung oder auch Neoplasmen.

Aber nicht allein anatomisch-pathologisch zu objektivierende Erkrankungen vermögen eine veränderte Reaktionslage hervorzurufen, sondern auch psychische Einflüsse.

Die Reaktionsart des vegetativen Nervensystems ist stark von der jeweiligen Gemütslage abhängig (2,12). Schreck oder Angst, jede Art affektbedingten Verhaltens sind von Änderungen in der Organ= und Gefässtätigkeit gefolgt, was zunächst Ausdruck physiologischen Geschehens ist und die Bestrebung des Organismus darstellt, das"regulatorische Gleichgewicht" zu wahren (3). Erfolgt jedoch konstitutionsbedingt eine übermässige Reaktion des vegetativen Systems, so ergeben sich daraus funktionelle Störungen. Klinisch kommt es dann zu dem Beschwerdekomplex der Dyskinesien, die die Hohlorgane des Magen-Darmtraktes, der extrahepatischen Gallenwege und des Urogenitalsystems betreffen und deren Ursache in Fehlinnervationen des vegetativen Nervensystems seit langem erkannt ist. So werden z.B. die funktionellen Gallenkoliken durch gestörte Motilitätskoordination

zwischen Gallenblase, Ductus Cysticus und Sphincter Oddi hervorgerufen (4.5). In diesem Zusammenhang ist auch das postoperative Beschwerdebild nach Cholecystektomie zu erwähnen, bei denen es zu kolikartigen Schmerzen kommt, wobei als Ursache die Irritation des Vegetativums durch das Operationstrauma anzusehen ist. Diese zunächst reinen Betriebsstörungen können sich bei längerem Bestehen anatomisch manifestieren.

G. v. B e r g m a n n hat auf die engen Zusammenhänge von autonomer Dysregulation und daraus resultierender anatomischer Veränderung hingewiesen. Bei seinen Untersuchungen stellte er fest, dass es sich bei solchen Patienten um eine bestimmte Gruppe handelt, die er als"vegetativ Stigmatisierte" bezeichnet. Mit diesem Begriff umreisst er eine konstitutionell bedingte Labilität des gesamten vegetativen Nervensystems, die den harmonischen Ablauf des physiologischen, anatomischen Geschehens stört.(6.14) Der Organismus befindet sich in einer dystonischen Gesamtlage, an der sowohl Sympathicus als auch Parasympathicus beteiligt sind. Die scharfe Trennung beider Systeme lehnt v. B e r g m a n n ab, da er bei seinen Kranken stets sympathische und auch parasympathische Wirkungen feststellte. Eine solche Trennung ist nur bis zu einem gewissen Grade anatomisch und vor allem pharmakologisch möglich.

Besteht die Ursache für die vegetative Dysregulation längere Zeit fort, so kann es zu einem Circulus vitiosus und zur organischen Manifestation kommen. Als Beispiel hierfür seien Spasmen der Gallenwege erwähnt, die zu Stauungen führen, wodurch Entzündungen und Konkrementbildungen begünstigt werden, die wiederum Koliken auslösen.

Die Grenze zwischen funktioneller Veränderung und pathologisch-

anatomischer Manifestation ist nicht immer scharf zu ziehen. Es bestehen zwischen beiden fliessende Übergänge.

Als eindrucksvollstes Beispiel eines organischen Leidens, welches aus einer anfänglich rein funktionellen Störung hervorgeht, darf das Ulcus ventriculi gelten.

Im Widerstreit der Meinungen über die Ulcusentstehung steht die spastische Genese derzeit im Vordergrund der Diskussion. Die langjährige klinische Erfahrung G. v. B e r g m a n n 's und vieler anderer Autoren erhärten diese Ansicht(5.13.4)

Bei einer dystonischen Gesamtlage des Vegetativums führen an sich normale Reize zu überschiessenden Reaktionen, die Hypermotilität und = sekretion bewirken und als lokale Spasmen in Erscheinung treten. Auf dem Wege über eine Ischaemie, die durch Spasmen der Magen= oder der Gefässmuskulatur hervorgerufen werden, kommt es zur Ernährungsstörung und infolgedessen zur Andauung der Magenschleimhaut (4).

Mit der Entstehung des Geschwürs ist ein neues Moment der Unruhe für die Funktion geschaffen.

Die Untersuchungen von El l i o t und D a l e (19o4 und 1914) waren richtungweisend für die Forschungen über die chemische Erregungsübertragung an den nervösen Schaltstellen.

1921 folgten die grundlegenden Untersuchungen L ö w i ' s über die Wirkung von Acetylcholin und die entscheidende Bedeutung dieser Substanz bei der neuro - effektorischen Erregungsübermittlung. Später wurden diese Ergebnisse von K u b j a k o w noch weiter unterbaut.

Nachweislich kommt Acetylcholin überall im Körper vor und ist auch entlang der Nervenfasern nachgewiesen worden (lo). Es wird als "Aktionssubstanz" bezeichnet, da es wie Aneurin und Kalium

für eine nervöse Tätigkeit unentbehrlich ist.(Muralt)
Ziel jeder spasmolytischen Therapie ist es, den Circulus vitiosus zu unterbrechen, d.h. die funktionelle Ruhigstellung und damit die Ausheilung zu erreichen. Es ist seit langem eine vielfach beobachtete und klinisch bewiesene Tatsache, dass bei diesen Erkrankungen in der Dämpfung der gesteigerten vegetativen Funktion die Voraussetzung für eine effektvolle Behandlung des Grundleidens liegt. (4. 6.)
Durch die zunehmenden Kenntnisse der erwähnten engen Zusammenhänge hat die Idee einer medikamentösen Beeinflussung mehr und mehr an Bedeutung gewonnen.
Die Anwendung von Spasmolytica bietet die Möglichkeit, in das vegetative Geschehen einzugreifen und Dysregulationen wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Die über eine gewünschte Zeit anhaltende motorische und sekretorische Ruhigstellung des Organes vermag die reflektorische Folge : Spasmus - Schmerz - Spasmus zu unterbrechen und u. U. das Entstehen ernsterer Schäden zu verhindern.
Doch ist auch bei den morphologisch fassbaren Veränderungen in bestimmten Fällen der Versuch einer medikamentösen Therapie gerechtfertigt.
Von jeher steht die Bekämpfung spastischer Zustände bei der Erkrankung muskulärer Hohlorgane im Vordergrund der Behandlung.
Die medikamentöse Lösung von Spasmen kann auf verschiedene Weise erreicht werden, wobei der Angriffspunkt der angewandten Substanzen verschieden ist.
Die Gruppe der Parasympathicolytica z. B. bewirkt die Hemmung der Erregungsübertragung vom peripheren Nervenanteil auf das Erfolgsorgan. Sie setzen die Reizbarkeit durch den parasympa-

mischen Wirkstoff, das Acetylcholin, herab.

In der Behandlung spastisch bedingter Schmerzen der muskulären Hohlorgane ist das Atropin aus der Gruppe der Alkaloide der "Atropa belladonna" wohl das am längsten bekannte Mittel. Es ist eines der wichtigsten und zuverlässigsten Vertreter der parasympathicolytischen Substanzen und gilt als der Prototyp eines neurotrop angreifenden Stoffes (7).

Nach Forschungen von L ö w i und Na v r a t i l erstreckt sich seine Wirkung wahrscheinlich nicht auf die parasympathischen Nervenendigungen, sondern es hemmt wie Curare die Wirkung der Mittlersubstanz (Acetylcholin) auf die Effektorgane. Demnach bringt Atropin ebenso wie Curare die Endplatten in einen Zustand, in dem ihre Erregung erschwert wird (7). Experimentelle Untersuchungen von D a l e haben gezeigt, dass es speziell die Muskarinwirkung des Acetylcholins auf das Endorgan hemmt. Es soll auch ganglienblockierende Eigenschaften besitzen,die jedoch erst in etwa loo-fach höherer Dosierung auftreten als nötig wären, um die muskarinartige Wirkung des Acetylcholins zu hemmen.

Trotz seiner guten Wirkung ist die Anwendung begrenzt durch seine äusserst lästigen Nebenerscheinungen. Schon in therapeutischer Dosierung kommt es häufig zum Sistieren der Speicheldrüsentätigkeit, zu Akkommodationsstörungen und Herzfrequenzerhöhung, weshalb eine Applikation von Atropin über eine längere Zeit meist nicht durchführbar ist.

Eine hervorragende Stelle nimmt das Dolantin infolge seiner peripher-spasmolytischen und zentral-analgetischen Wirkung ein. Für schwerere Koliken ist seine spasmolytische Wirkung nicht ausreichend.

Aus diesen Gründen ergab sich daher die Notwendigkeit, nach neuen Mitteln zu suchen, die eine starke Wirkung ohne lästige Nebenerscheinungen besitzen. Während es sich bei den Parasympathicolytica um Medikamente handelt, die peripher, d.h. direkt am Erfolgsorgan angreifen, ergab sich mit Entdeckung der Ganglienblocker die Möglichkeit, die Erregungsleitung und somit die vegetative Funktion zu beeinflussen.

B u r n und D a l e fanden in den quaternären Ammoniumbasen Stoffe, die hemmend auf die postganglionären Fasern wirken. Alle Stoffe mit dieser gleichen Wirkung wurden von A c h e s o n und M o e nach weiteren umfassenden Untersuchungen als Ganglienblocker bezeichnet. Darunter verstehen wir also Substanzen, die in klinischer Dosierung eine zeitlich begrenzte und leicht zu regulierende Unterbrechung der Erregungsleitung in den Ganglien bewirken, Es werden dabei sympathische und parasympathische Ganglien, vorzugsweise aber die im zentrifugalen Teil des autonomen Nervensystems liegenden, erfasst (8). Die Ganglienblocker wirken spezifisch auf die nikotinartige Komponente des Acetylcholins.

Als Vertreter echter Ganglienblocker gelten die quaternären Ammoniumverbindungen wie : Tetraäthylammonium, Penta- und Hexamethoniumverbindungen und Pendiomid.(16.8)

Die klinischen Untersuchungen von Tetraäthylammonium lassen erkennen, dass die erwünschte Wirkung relativ schwach und von kurzer Dauer ist. Als Nebenerscheinung wurde Kollaps beobachtet.

Von Pendiomid wird eine längere spasmolytische Wirkungsdauer beschrieben (8). Es wird bei Operationen, bei denen eine Blutdrucksenkung wünschenswert erscheint, verwendet. Zur Behandlung spastischer Zustände eignet es sich aus diesem Grunde nicht.

Ingesamt hat die klinische Verwendbarkeit nicht vollauf

befriedigt. Die Suche der experimentellen und klinischen Medizin galt Substanzen, die die zuverlässigen spasmolytischen Eigenschaften der Atropin - Scopolaminverbindungen ohne die störenden Nebenerscheinungen aufweisen.
Diese Eigenschaften schien das Hyoscin-n-butylbromid (Buscopan) zu besitzen. Es stellt eine Substanz dar, bei der die Wirkung des Atropin-Scopolamins durch Quaternisierung des Scopolamin-Stickstoffes und die Einführung eines Butylradikals geändert ist (W i c k). Dadurch sind die Nebenerscheinungen des Scopolamins bzw. des Hyoscins zurückgedrängt. Das Buscopan wirkt den Nikotineigenschaften entgegen. Es vermag durch vorwiegend vagale Ganglienblockade eine gezielte Spasmolyse herbeizuführen, während die gefürchteten Nebenerscheinungen der gleichzeitigen Blockade der sympathischen Ganglien weitgehend vermieden werden (9). Es besitzt keine zentralen Wirkungen und zeigt in hoher Dosierung auch über längere Zeit keine Nebenerscheinungen.Nach mehrjähriger klinischer Beobachtung erwies sich Buscopan als ein sehr brauchbares Mittel zur Behandlung von Dyskinesien, wie sie beispielsweise bei Ulcera und Steinerkrankungen auftreten.

Eine ähnliche Wirkungsart wie Buscopan weist aufgrund pharmakologischer und tierexperimenteller Untersuchung die Substanz Ad 122, ein quaternäres Alkylatropiniumbromid auf. Es blockiert in ansteigender Dosis zunächst die vagalen und später die sympathischen Ganglien, weshalb es den vagalen Ganglienblockern zugeordnet wird. Es besitzt sowohl Muskarin-als auch Nikotinwirkung. Aus den pharmakologischen Daten wurde gefolgert, dass die Verbindung Ad 122 in Stärke und Wirkungsdauer der von Atropin gleich ist, jedoch nicht mehr dessen Nebenerscheinungen

auf Herz, Pupille und Speicheldrüsen besitzt, wie aus der folgenden Tabelle zu ersehen ist.

	Atropin	Buscopan	AD 122
Am isolierten Darm nach Magnus, gegenüber ACh, wirkt :	----------→	----------→	gleich bis doppelt so stark
Am Darm in situ im Pilocarpinspasmus , wirken:	7.2 mg/kg	----------→	wie 1omg/kg in Dauer u. Stärke gleich.
Bei elektr. Reizg. der Vagi ist die Wirkung auf den Darm durch :	nicht aufgehoben	aufgehoben	aufgehoben 1o mg/kg
Wirkung auf die Speicheldruse bei:	←----------	5o mal schwächer	15 mal schwächer
Wirkg. auf d.Herzfrequenz des nicht nark.Hundes ist bei	←----------	3o mal schwächer	←---------- 1oo mal schwächer
Wirkung auf die Pupille ist bei	←----------	5oo mal schwächer	←---------- 4o mal schwächer
Toxizität an weissen Mäusen bei:	i.v.64mg/kg s.c.73.5 mg/kg	s.c.3oo mg/kg peroral 3ooomg/kg	i.v.1o.5mg/kg s.c.335 mg/kg peroral 41omg/kg

Inzwischen wurde ein Buscopan-Präparat mit Depot-Wirkung entwickelt.

Zweck dieser Arbeit ist, die klinische Brauchbarkeit von Ad 122 und Depot-Buscopan, die beide von der Firma C.H. Boehringer-Ingelheim entwickelt wurden, zu prüfen.

Eigene Untersuchungen :

Eine Methode zur objektiven Prüfung der spasmolytischen Kraft der verwendeten Substanzen stellt die kymographische Wiedergabe der Magenmotilität dar.

Ausgehend von der mehrfach bewiesenen Tatsache, dass Insulininjektionen innerhalb von 10-50 Minuten unter anderem auch Verstärkung der Magenmotilität durch starke Vagusreizung bewirken, (11) wurde dieser Insulineffekt zur Prüfung der spasmolytischen Fähigkeit von Ad 122 benutzt.

H o l l e - H a r t haben die spasmolytische Wirksamkeit von Buscopan an der durch Insulin gesteigerten Magenmotilität gemessen(11) . Nach der gleichen Methode wurde auch Ad 122 einer Prüfung unterzogen.

Folgende Versuchsanordnung wurde gewählt:

Bei den 14 Std. nüchtern gebliebenen liegenden Patienten wurde eine Ballonsonde so in den Magen eingeführt, dass sie dicht unterhalb der Cardia lag. Die Ballonsonde wurde im luftdichten Schlauchsystem mit einem Blutdruckmanometer und einer Marey'schen Kapsel in Verbindung gebracht und dann der Ballon aufgebläht. Der Grad der Aufblähung konnte durch den Stand der Quecksilbersäule bestimmt und kontrolliert werden. Er betrug bei unseren Untersuchungen 10.5 mm Hg um eine mechanische Reizung der Magenschleimhaut auszuschliessen. Durch eine genügend lange Wartezeit wurde die Beruhigung des Patienten erreicht. Erst dann registrierten wir die Magenbewegungen mit dem Kymographen.

Die Patienten erhielten am Schluss der Untersuchung zur hypoglykämischer Zustände Traubenzuckerinjektionen.

Untersuchungen mit Ad 122

Versuch 1 : untersucht wurde zunächst ein Patient, der über Schmerzen und Druckgefühl in der Magengegend klagte, die vor allem nach dem Essen auftraten. Klinisch und röntgenologisch konnte keine Ursache für seine Beschwerden gefunden werden, so dass sie als zeitweilig auftretende funktionelle Störungen gedeutet wurden.

Die Abbildung 1a gibt den Ablauf der unbeeinflussten Magenmotilität des Patienten wieder. Nach einer Beobachtungszeit von lo Minuten wurden 2o E Alt-Insulin subcutan injiziert. Der Insulineffekt auf die Magenmotilität setzt auf der Kurve sichtbar nach etwa 2o Minuten ein. Dieser Zeitpunkt der ungeregelten und verstärkten Magenperistaltik, die vom Patienten als Hungergefühl empfunden wurde, erscheint für die Applikation des Spasmolyticums und zur Prüfung der Wirksamkeit des Mittels geeignet.(Abb. 1 b). Jetzt wurden lo mg Ad 122 intravenös injiziert. Schon nach Beendigung der Injektion werden die Ausschläge kleiner und die Magenmotilität sistiert dann völlig(Abb. 1b). Das Manometer des Blutdruckapparates zeigt den Tonusverlust von lo.5 auf lo.1 mm Hg an.

Vom Patienten selbst wurde jetzt ein ausgesprochenes Schwere- und Völlegefühl im Epigastrium geäussert. 5 Minuten nach der Injektion von Ad 122 findet sich eine Erhöhung der Pulsfrequenz von maximal 4o Schlägen in der Minute, die subjektiv vom Patienten vorübergehend empfunden wurde. Der Blutdruck sank mit seinem systolischen Wert um lo mm Hg. Weiterhin trat eine leichte Trockenheit im Munde auf.

Nachdem die Magenbewegungen über einen Zeitraum von 15 Minuten völlig aufgehoben waren,beginnen wieder kleine Ausschläge sicht-

bar zu werden, die als eine geringe Peristaltik zu deuten sind. Puls und Blutdruck erreichen ihren Ausgangswert nach etwa 4o Minuten, während die Trockenheit im Munde bereits nach 2o Min. nachlässt. Der Patient hat jetzt keinerlei Beschwerden mehr.

Versuch 2 : Bei einem anderen Patienten bestand ein röntgenologisch nachgewiesenes Ulcus duodeni.
Auch hier wurden die unbeeinflussten Magenbewegungen etwa 1o Minuten beobachtet(Abb. 2a). Sodann erhielt der Patient 3o E Alt-Insulin subcutan injiziert. Nach einer Latenz von 2o Minuten ist eine zunehmende Verstärkung der Magenperistaltik auf der Kurve sichtbar(Abb.2b). Puls und Atmung waren beschleunigt, es bildete sich Schweiss auf der Stirn und an den Händen. Zugleich setzte ein starkes Hungergefühl mit fast schmerzhaften, heftigen Magenkontraktionen ein. Da nach 5 mg Ad 122 intravenös kein Einfluss auf die Magenbewegung sichtbar war, wurden weitere 15 mg intravenös gegeben. Sogleich nach Beendigung der Injektion von ingesamt 2o mg Ad 122 kam es wie bei dem vorherigen Versuch zu einem geringen Absinken des Tonus sowie zu einer völlig aufgehobenen Motilität des Magens.(Abb.2b) Auf der dargestellten Kurve lassen sich keinerlei peristaltische Wellen mehr nachweisen. Das Tonusniveau bleibt gegenüber der Ausgangslage gesenkt. Die vor der Anwendung des Mittels beschriebenen und vom Patienten subjektiv bemerkten starken Magenbewegungen sind weder objektiv noch subjektiv vorhanden. Das Hungergefühl ist verschwunden, auch das vorher beobachtete Schwitzen hat nachgelassen. Eine über 2o Minuten anhaltende Trockenheit stellt sich im Mund und Hals ein mit danach plötzlichem Wiedereinsetzen der Salivation. Auch in diesem Fall kam es zu Wirkungen auf die Pulsfrequenz, die aber wesentlich stärker sind und auch länger anhalten

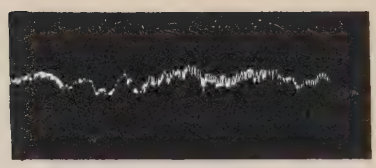


Abb. la gibt den unbeeinflussten Ablauf der Magenmotilität wieder.

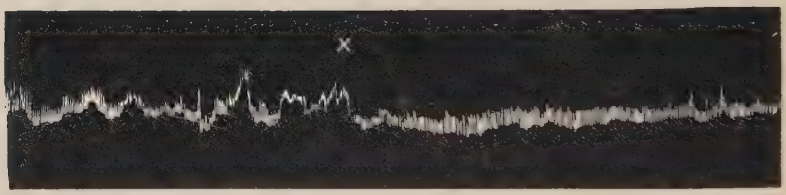


Abb. lb Verstärkte Magenmotilität durch Injektion von 2o E Alt-Insulin. Bei x ist der Effekt nach Injektion von lo mg Ad 122 zu sehen.

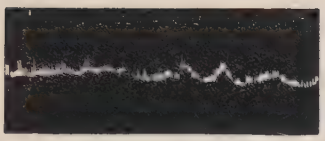


Abb. 2a Unbeeinflusste Magenmotilität.

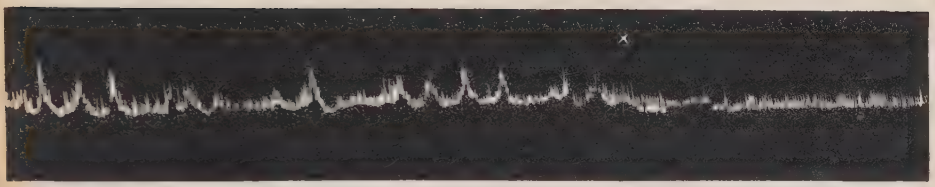
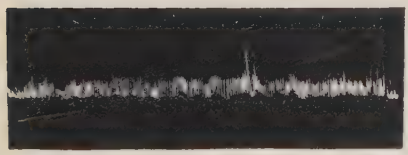


Abb 2b zeigt zunächst die durch Insulin verstärkten Magenbewegungen, bei + das Sistieren der Magenmotilität und den Tonusabfall nach Injektion von lo mg Ad 122.



45 Min. nach Injektion
von lo mg Ad 122

als im vorigen Versuch. Im Anschluss an die Injektion von Ad 122 trat eine Beschleunigung der Pulsfrequenz auf, die maximal 48 Schläge in der Minute betrug und sich erst nach 5o Min. normalisierte. Subjektiv kam es bei dem Patienten zu unangenehmen Erscheinungen wie starkem Herzklopfen mit vorübergehendem Beklemmungsgefühl sowie Akkomodationsstörungen.
Der Blutdruck sank mit dem systolischen Wert um 1o mm Hg und behielt diesen Wert bis zur Beendigung des Versuches.
Nach 45 Minuten werden schwache Ausschläge auf der Kurve sichtbar, die jedoch nicht als geregelte Peristaltikwellen anzusehen sind.
Somit konnte an Hand der beiden kymographischen Untersuchungen durch intravenöse Injektion von Ad 122 in einer Dosierung von 1o mg und 2o mg ein promptes Sistieren der Magenmotilität erreicht werden. Der Wirkungseintritt ist bei beiden Dosierungen gleich. Nach Applikation von nur 5 mg liess sich keine sichtbare Wirkung auf die Magenmotilität feststellen auch wurde vom Patienten keine Änderung des subjektiven Befindens angegeben.

Eine weitere Möglichkeit, die Wirkung des Mittels zu prüfen, gab die röntgenologische Darstellung der Gallenblase vor und nach Eidottergabe.
An 7 Patienten wurden Untersuchungen in folgender Anordnung vorgenommen: zunächst wurde die einwandfreie Füllung der Gallenblase mit Kontrastmittel (Biliselectan) vorgenommen und eine gute Kontraktion nach Eidotter röntgenologisch festgehalten. Sodann erhielten die Patienten 2o mg Ad 122 intravenös. In varierten Abständen folgte dann eine Reihe von Röntgenaufnahmen. Bei 5 der untersuchten Patienten bewirkten 2o mg des Mittels innerhalb von 3-7 Minuten die Erschlaffung der Gallenblase.
(s. Aufn. S.28 und 29)

Das Mittel vermag demnach die Wirkung des Vagus vorübergehend aufzuheben. In 2 Fällen wurden die letzten Röntgenaufnahmen 25 Minuten nach der Injektion von Ad 122 angefertigt, auf denen deutlich eine weitere Dilatation der Gallenblase zu sehen ist. Bei allen 7 Patienten fiel nach Injektion von 2o mg Ad 122 eine Pulsfrequenzerhöhung auf, die zwischen 3o und 4o Schlägen in der Minute schwankten und subjektiv mehr oder weniger stark empfunden wurde. Ebenfalls trat in jedem Fall und verschieden stark Trockenheit im Munde auf. In einem Fall fielen besonders starke Nebenerscheinungen auf: die Patientin zeigte im Anschluss an die Injektion von 2o mg Ad 122 fleckige Röte im Gesicht und gab Spannungsgefühl der Gesichtshaut an. Nach 1o-15 Minuten waren diese Erscheinungen wieder abgeklungen. Ferner kam es auch zu einer besonders ausgeprägten Reaktion auf die Herzfrequenz und die Speicheldrüsen. Die bisher in der angegebenen Dosierung flüchtig aufgetretenen Akkommodationsstörungen traten hier mehr in den Vordergrund und hielten fast 2 Std. an.
In 2 Fällen blieb die durch Eidottergabe eingetretene Gallenblasenkontraktion durch die Injektion von 2o mg Ad 122 völlig unbeeinflusst.

Klinische Erfahrungen mit Ad 122

In der nun folgenden Beschreibung der klinisch behandelten Fälle waren wir bei der Beurteilung der Wirksamkeit des Mittels naturgemäss vorwiegend auf die subjektiven Angaben der Patienten angewiesen.
Einen sehr guten Erfolg erzielten wir bei einem Patienten mit Ureterspasmus. Bei der Röntgenuntersuchung war etwa 2 cm unterhalb des Ureterabganges ein deutlicher Spasmus zu sehen, der

durch ein aberrierendes Gefäss hervorgerufen wurde. Die Lösung des Spasmus erfolgte prompt nach Injektion von 1o mg intravenös, wie die nach 4 Min. vorgenommene Röntgenkontrolle zeigte.

Klinisch bestanden bei dem Patienten anfallsweise kolikartige Schmerzen. Auch während der klinischen Beobachtungszeit traten mehrfach krampfartige Schmerzanfälle auf. Ca 1o Minuten nach der intramuskulären Injektion klangen die Beschwerden regelmässig ab. Die ohne Wissen des Patienten vergleichsweise angewandte Injektion von Buscopan(2o mg) hatte den gleichen guten Effekt. Während einer 3-wöchigen Behandlungszeit des Patienten mit täglicher Injektion von 1o mg Ad 122, intramuskulär, sowie einer im Bedarfsfall wiederholten Injektion von weiteren 1o mg konnte der Patient praktisch beschwerdefrei gehalten werden. Die Medikation mit Tabletten erwies sich als wirkungslos. Irgendwelche Nebenerscheinungen traten bei dieser längeren Behandlungszeit nicht auf.

In einem anderen Fall von Ureterkolik konnte dem Patienten mit Ad 122(bis zu 3o mg i.v.) keine Erleichterung verschafft werden, so dass zu anderen Mitteln(Novalgin) gegriffen werden musste.

Einen guten Erfolg brachte die parenterale Anwendung in der Behandlung von spastischen Schmerzen, die sich in einem Falle von Enuresis nocturna stets nach der Miktion einstellten. Die einleitende Tablettenmedikation zeitigte keine merkliche Besserung der Beschwerden. Deshalb gingen wir auf die Injektion von 2mal 1o mg pro die über, wonach der Erfolg eintrat. Nach einigen Tagen genügte die einmalige Injektion von 1o mg bei gleicher Wirkung.

Spasmen, die nach Anlegen eines Dauerkatheters auftraten, liessen sich in 2 Fällen mit intramuskulären Gaben von 2 mal täglich 1o mg deutlich bessern.

Auch bei einem Patienten mit Beschwerden bei Cystitis sahen wir eine befriedigende Wirkung mit der gleichen Dosierung, während die orale Applikation erfolglos blieb.

Bei 2 Patienten mit chronischer Cystitis und den typischen Beschwerden wie Schmerzen und Brennen nach der Harnentleerung liessen die Beschwerden trotz Anwendung von 6o mg Ad 122 täglich nicht nach. Von den Nebenwirkungen trat vor allem die störende Trockenheit im Munde in den Vordergrund.

Ein röntgenologisch nachgewiesener Cardiospasmus blieb nach intravenöser Anwendung des Mittels(2o mg) und mehrfacher Kontrolle unbeeinflusst.

Bei einem 5o jährigen Patienten mit langjähriger Cholecystopathie traten in der letzten Zeit gehäufte Koliken auf. Wir unternahmen den Versuch, mit 3 mal täglich 1o mg Ad 122 intramuskular im zunächst kolikfreien Intervall das Auftreten stärkerer Schmerzanfälle zu koupieren. Es kam dennoch zu heftigen Koliken, die auch nach Injektion von insgesamt 4o mg Ad 122, verteilt auf einen Zeitraum von 1o Std., nicht zu beeinflussen waren. Als Nebenerscheinungen traten auch hier Pulsfrequenzerhöhung und Trockenheit im Munde auf.
Auch die Injektion von Buscopan blieb ohne Erfolg.

Bei 2 Patienten mit nachgewiesener Cholelithiasis ergab sich die Notwendigkeit, in der praeoperativen Phase Schmerzanfälle zu bekämpfen. Die Dosierung von 4o mg pro die blieb in diesen Fällen unwirksam.

Dagegen liessen sich die Beschwerden bei 2 Patienten mit Dyskinesien der Gallenblase ohne nachweisbaren pathologisch-anatomischen Befund beseitigen, bzw. erheblich bessern. Die Druckbeschwerden im rechten Oberbauch liessen nach . Wir verwendeten auch hier ausschliesslich die Injektionsbehandlung .
Als Nebenerscheinung wurden von beiden Patienten Trockenheit in der Mundhöhle angegeben.

Die praeoperative kombinierte orale und parenterale Therapie mit Ad 122 brachte bei einem Patienten mit rezidivierendem Ulcus ventriculi keinen therapeutisch verwertbaren Effekt, da die Magenbeschwerden nach Nahrungsaufnahme unverändert bestehen blieben.

Einem Patienten mit häufigem Erbrechen, das 2 Jahre nach einer Magenresektion auftrat, konnte mit der einmaligen Injektion von 1o mg intramuskular täglich Erleichterung gebracht werden. Schliesslich liess das Erbrechen überhaupt nach.

In einem anderen Fall von subacider Gastritis konnte ebenfalls mit der gleichen Dosierung das Erbrechen, das im Vordergrund der Beschwerden stand, wesentlich eingeschränkt werden. Beide Patienten erholten sich merklich im Laufe einiger Behandlungswochen und nahmen an Gewicht zu.

In einem weiteren Fall krampfartiger Schmerzen nach 2/3-Resektion des Magens blieb das Mittel ohne Erfolg. Der Patient, der vegetativ äusserst labil war, klagte über Schmerzen, die unabhängig von den Mahlzeiten auftraten und in der Magengegend lokalisiert wurden. In Anbetracht der starken Beschwerden des Patienten gingen wir über eine Dosierung von 3 mal 1o mg Ad 122 täglich auf 3 mal 2o mg über. Wir gaben intramuskuläre und intra-

venöse Injektionen. Die Schmerzen liessen sich nicht beeinflussen. Auch hohe Dosen von Buscopan intravenös zeigten keinen überzeugenden Effekt. Möglicherweise handelte es sich um Verwachsungsbeschwerden. Die schon erwähnten Nebenerscheinungen waren infolge der maximalen Dosierung sehr auffallend, so dass wir das Mittel absetzen mussten.

Lediglich zur Prüfung auf Nebenerscheinungen, die bei einem Teil der Patienten während der experimentellen und klinischen Untersuchung auftraten, wurde lo Probanden die geringste noch wirksame Dosis von lo mg Ad 122 injiziert. In jedem Falle zeigte sich 1-2 Minuten post injektionem eine Erhöhung der Pulsfrequenz zwischen 3o und 4o Schlagen in der Minute, die 2o-3o Minuten anhielt. Diese Pulsbeschleunigung wurde in 6 Fällen überhaupt nicht bemerkt, in den restlichen 4 Fällen zwar angegeben, aber nur flüchtig empfunden. Blutdruckänderungen wurden nicht verzeichnet. In 2 Fällen wurde Trockenheit im Munde angegeben, während Akkommodationsstörungen nicht auftraten.

Untersuchungen mit Depot-Buscopan

Wie zahlreiche klinische Beobachtungen zeigen, hat sich die orale Applikation von Buscopan zur Behandlung leichterer spastischer Zustände als ausreichend erwiesen.
Zweck unserer Untersuchung war festzustellen, ob sich mit dem Depot-Präparat von Buscopan durch eine einmalige Gabe pro die eine Wirkung auf spastische Schmerzzustände im Bereich des Magen-Darmtraktes erzielen lässt, und ggf. über welchen Zeitraum diese anhalt.Die Depot-Wirkung der Tabletten soll auf der zeitlich verschiedenen Löslichkeit innerhalb der Abschnitte des Intestinal-

traktes beruhen. Das dosierte Freiwerden der wirksamen Substanz soll eine hinreichende Wirkung über den ganzen Tag ermöglichen.

Zur Objektivierung der Depot-Wirkung auf die Magenmotilität wählten wir auch hier die kymographische Darstellung mittels einer Ballonsonde, wie sie bei der Methode zur Prüfung von Ad 122 beschrieben wurde. Wir registrierten zunächst die Magenmotilitat der 14 Std. nüchternen und unvorbehandelten Patienten. Nach diesem ersten Teil der Untersuchung erhielten die Patienten in den nächsten3Tagen eine Tablette Depot-Buscopan zu loo mg . In dieser Zeit wurden weder diätetische Anderungen vorgenommen noch zusätzliche Medikamente gegeben.

Am 4. Tage morgens, etwa 18–2o Std. nach Applikation der letzten Tablette, wurde bei den Patienten die Magenmotilität erneut kymographisch festgehalten.

Versuch 1 : Aus der Reihe der Versuche seien 2 Kurven demonstriert. Abb. 3a zeigt die Kurve eines Patienten mit röntgenologisch nachgewiesenem Ulcus duodeni. Anamnestisch bestanden seit Jahren krampfartige Magenbeschwerden, die vor allem nach Arger und beruflicher Überbeanspruchung auftraten. Wie aus der Anamnese zu erwarten war, weist die Kurve erhöhte und vermehrte Ausschläge auf, die eine verstärkte Magenperistaltik anzeigen.

Nach 3 tägiger Behandlung mit je loo mg Depot-Buscopan waren die Ausschläge deutlich kleiner geworden.(Abb.3b) Der objektive Befund stimmte mit der klinischen Besserung des Patienten überein: während vorher krampfartige Magenschmerzen bestanden, gab der Patient bereits nach der kurzen Behandlungszeit eine deutliche Besserung seiner Beschwerden an. Während der folgenden stationären Behandlungszeit mit täglich einer Tablette Depot-Buscopan blieb der Patient beschwerdefrei. Bei der nach 4 Wochen vorge-

nommenen Röntgenkontrolle war das Ulcus abgeheilt und wir entliessen den Patienten.- 2 Monate später traten erneut bei ihm ähnliche Beschwerden auf. Bei der diesmaligen röntgenologischen Kontrolle fand sich eine Gastro-duodenitis. Wir begannen die ambulante Behandlung und gaben täglich loo mg Depot-Buscopan. Wir konnten feststellen, dass die Beschwerden schon nach wenigen Tagen abklangen. Über eine Beobachtungszeit von über 3 Monaten blieb der Patient mit der erwähnten Dosierung beschwerdefrei. Nebenerscheinungen traten nicht auf.

Versuch 2: Bei einer vegetativ labilen Patientin, die über krampfartige Schmerzen im Oberbauch, unabhängig von den Mahlzeiten klagte, liess sich röntgenologisch kein pathologischer Befund erheben. Die Aciditätswerte waren normal.
Wie Abb. 4a überzeugend erkennen lässt, liegen ausserordentlich unkoordinierte Ausschläge vor. Wir befanden uns schliesslich im Zweifel, ob es sich bei den bizarren Formen wirklich um Magenbewegungen handelte und injizierten aus diesem Grund bei + 2omg Buscopan intravenös. Daraufhin kam es prompt zu einem initialen Abfall des Tonus sowie zum völligen Sistieren der Magenbewegungen.- Die Patientin wurde in der oben angegebenen Weise 3 Tage behandelt und dann erneut untersucht.
Wie aus der Kurve(Abb. 4b) ersichtlich, ist es zu einer wesentlichen Beruhigung der Magenmotilität gekommen in einem Masse, dass nur wenige und sehr kleine Ausschläge noch zu erkennen sind. Im Laufe einer mehrwöchigen Behandlung liessen die geklagten krampfartigen Schmerzen im Oberbauch nach. Es kann angenommen werden, dass es sich bei den Beschwerden der Patientin um rein funktionelle Störungen, um Dyskinesien des Magens gehandelt hat

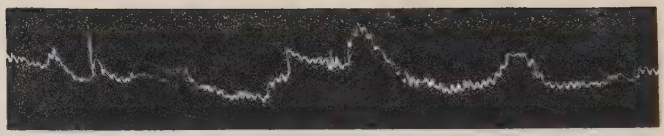


Abb. 3a Erhöhte und vermehrte Ausschläge als Ausdruck verstärkter Magenbewegung.

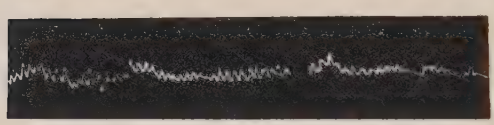


Abb. 3b Magenmotilität nach Verabreichung von täglich 1oo mg Depot-Buscopan, 18 Std. nach der letzten Tablette.

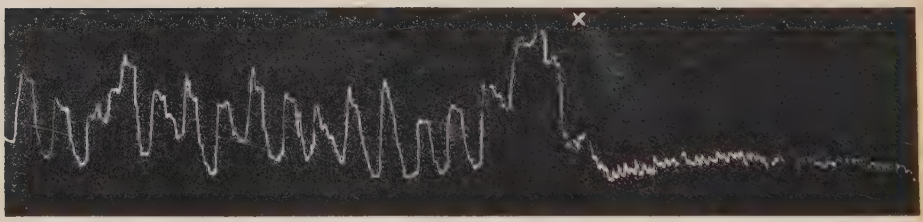


Abb. 4b Hochgradig gesteigerte Magenmotilität. Bei + erfolgte die Injektion von 2o mg Buscopan . Darauf promptes Sistieren der Magenbewegungen.

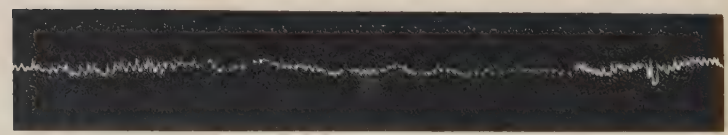


Abb. 4b Nach 3 tägiger Behandlung mit 1oo mg Depot-Buscopan täglich.

Klinische Erfahrungen mit Depot-Buscopan

Zur Beurteilung der Depot-Wirkung des Mittels wurden alle jene Indikationen herangezogen, bei denen bisher eine orale Applikation von mehrmals täglich lo mg Buscopan erfolgte. Als Dosierung wurde in allen Fällen eine einmalige Gabe von loo mg täglich gewählt, da sich in orientierenden Voruntersuchungen eine niedrigere Dosis als nicht ausreichend erwiesen hatte.
Bei ingesamt 4o Patienten wurde das Mittel auf seinen Depot-Effekt hin geprüft.
Von diesen Patienten waren 22 an einem Ulcus ventriculi oder duodeni erkrankt und wurden zunächst stationär mit Depot-Buscopan behandelt.
In 8 Fällen konnte mit einer Depot-Tablette täglich schon nach wenigen Tagen völlige Schmerzfreiheit erreicht werden, die auch im weiteren Verlauf der 4 wöchigen Beobachtung anhielt. Nach abgeschlossener stationärer Behandlung war röntgenologisch kein Ulcus mehr nachweisbar, und die Patienten wurden entlassen.
Nach einigen Monaten traten bei 4 Patienten wieder Magenbeschwerden auf. Ein Ulcus-Rezidiv liess sich nicht nachweisen, so dass die geklagten Beschwerden als funktionelle anzusehen waren.
Wir gaben diesen Patienten ambulant weiterhin loo mg und erreichten damit, dass sie auch unter der Belastung des täglichen Lebens über den beobachteten Zeitraum von 3-6 Wochen beschwerdefrei blieben und auch an Gewicht zunahmen.

Bei 7 weiteren Patienten konnte zwar während der klinischen Behandlung keine völlige Beschwerdefreiheit , wohl aber Besserung erreicht werden. Die spastischen Schmerzen im Oberbauch liessen an Stärke und in ihrer Häufigkeit nach. Auch von dieser Gruppe wurden 2 Patienten ambulant weiterbehandelt, da die Beschwerden

nach der Entlassung wieder stärker geworden waren. Nach der regelmässigen Einnahme von 1 Tablette pro die wurde soweit Linderung der Beschwerden erzielt, dass die Patienten ihren Beruf ausüben konnten.

Demgegenüber erwiesen sich die Beschwerden von 7 Ulcuspatienten bei der Behandlung mit Depot-Buscopan als unbeeinflussbar. Sowohl die parenterale Medikation von Buscopan als auch die Applikation von Atropin führten zu keinem befriedigendem Erfolg. In 4 Fällen trat Beschwerdefreiheit erst nach längerer klinischer Behandlung auf und das Ulcus heilte schliesslich aus und war bei der Röntgen-Kontrolle nicht mehr nachweisbar, während sich bei den anderen 3 Patienten das Ulcus als therapie-resistent erwies und aus diesem Grunde die Indikation zur Operation gestellt wurde.

4 Patienten waren an einer Gastro-duodenitis erkrankt. Ihre Beschwerden äusserten sich in Völlegefühl, Schmerzen nach dem Essen und Sodbrennen. Bei 3 von diesen Patienten hörten die geklagten Beschwerden schon kurze Zeit nach Beginn der Behandlung auf. Bis zur völligen Ausheilung, die 4-6 Wochen später auch röntgenologisch bestätigt werden konnte, blieben die Patienten praktisch ohne Beschwerden. Nur bei einem Patienten blieb die Behandlung ohne Erfolg.

In einem weiteren Falle standen im Vordergrund der Beschwerden die Symptome einer spastischen Obstipation bei gleichzeitiger Gastro-duodenitis. Die spastisch auftretenden Schmerzen und die Obstipation sprachen gut auf die Depot-Buscopan-Behandlung an. Auch ambulant wirkte die Behandlung bei gelegentlich wieder auftretenden Beschwerden gleichbleibend günstig, wie während der 5-wöchigen Beobachtungszeit festgestellt werden konnte.

Eine weitere Patientin mit hyperacider Gastritis und Colon spasticum gab nach der regelmässigen und über 2 Monate währenden Medikation von täglich loo mg Depot-Buscopan ein völliges Aufhören der krampfartigen Schmerzen und eine Regulierung der Defäkation an.

Die heftigen Schmerzzustände, die bei einem Patienten infolge einer schweren Gastritis hypertrophicans bestanden, trotzten der Medikation mit Buscopan in Depot und parenteraler Applikation und erforderten eine lange stationäre Behandlung mit anderen Massnahmen, ohne dass die Schmerzzustände restlos hätten beseitigt werden können.

3 weitere Patienten mit hyperacider Gastritis und röntgenologisch objektivierter Hypermotilität des Magens klagten über Nüchternschmerz. Während der mehrwöchigen Behandlungszeit mit Depot-Buscopan liessen sich die Beschwerden wesentlich bessern.

Bei 2 Patienten bestand ein deformierter Bulbus duodeni und dyskinetische Beschwerden im Duodenum. - Obwohl in diesen Fällen ein Erfolg zweifelhaft erschien, unternahmen wir doch den Versuch einer Behandlung mit Depot-Buscopan und erzielten insofern einen gewissen Erfolg, als die Beschwerden der Patienten zumindest gebessert wurden. In der nachfolgenden Beobachtungszeit von 4-6 Wochen kam es seltener zu Schmerzen, die auch im Vergleich zu den früher aufgetretenen wesentlich schwächer waren.

Bei 3 Patienten mit Cholecystopathie und den dadurch verursachten Beschwerden wie Druck und Schmerzen im rechten Oberbauch, wurde in 2 Fällen während einer mehrwöchigen klinischen Behandlungszeit eine kaum nennenswerte Änderung des Beschwerde-

bildes erreicht. Bei 1 Patienten dagegen liess der Druckschmerz im rechten Oberbauch nach.

Kolikartige Schmerzen, auf Grund von Dyskinesien der Gallenblase, bei Ausschluss eines pathologischen Befundes, sprachen gut auf Depot-Buscopan an. Ihr Auftreten konnte schliesslich gänzlich verhindert werden.

Dagegen blieben Schmerzen im Oberbauch, die durch einen organischen Befund nicht erklärt werden konnten und für rein funktionell bedingte Störungen sprachen, auch nach längerer Behandlung mit Depot-Buscopan unverändert.

Bei einem funktionellen Cardiospasmus konnte bei mehrfacher röntgenologischer Kontrolle eine Besserung der Passage verfolgt werden. Die Schluckbeschwerden liessen nach und der Allgemeinzustand hob sich.

Einem anderen Patienten mit Begleitspasmus bei inoperablen Oesophagus-Carzinom konnte mit der regelmässigen Behandlung keine Erleichterung gebracht werden.

–	Diagnose	Dosierung	guter Erfolg	gebessert	ohne Erfolg
22	Ulcus ventr.et duod.	loomg	8	7	7
4	Gastro-duodenitis	loomg	3	–	1
1	Gastro-duodenu.spast.Obstp.	loomg	1	–	–
1	Hyperac. Gastritis u.Colon spast.	loomg	1	–	–
1	Gastritis hypertroph.	loomg	–	–	1
3	Hyperac. Gastritis	loomg	–	3	–
2	Deform.Bulbus duoden.	loomg	–	2	–
3	Cholecystopathie	loomg	–	(2)	–
1	Dyskin.d. Gallenblase	loomg	1	–	–
1	Beschwerden im Oberbauch ohn.org.Befund	loomg	–	–	1
1	Funktioneller Cardiospasmus	loomg	–	1	–
1	Oesophagus-Ca	loomg	–	–	1
41					

Zusammenfassung

Untersucht wurde Ad 122 bei insgesamt 37 Patienten.
Die spasmolytische Kraft des Mittels wurde in einigen Fällen an der durch Insulin gesteigerten Magenmotilität mit Hilfe der kymographischen Darstellung geprüft.
Dabei zeigte sich, dass die Grenzdosis bei 1 o mg liegt.
Bei Unterschreitung ist keine Wirkung mehr nachweisbar.
Es konnte festgestellt werden, dass der Wirkungs e i n t r i t t von der Erhöhung dieser Dosis unabhängig ist, dagegen aber auf die Wirkungs d a u e r Einfluss besitzt.
Die Nebenerscheinungen wie: Trockenheit im Mund und Pulsfrequenzerhöhung wurden von den Patienten individuell stark empfunden.
Bei der klinischen Untersuchung erwies sich das Mittel in einem Teil der Fälle als brauchbar.
Bei akuten Schmerzsyndromen war Ad 122 nur in einem einzigen Falle wirksam.
Die orale Applikation war nur in wenigen Fällen von Effekt.
Neben Buscopan und anderen Spasmolytica ist uns demnach mit Ad 122 ein weiteres Mittel in die Hand gegeben, das bei der Behandlung spastischer Schmerzzustände einen Versuch rechtfertigt.

Zur klinischen Prüfung von Depot-Buscopan wurden 41 Patienten mit dem neuen Präparat behandelt. Aufgrund der kymographischen Darstellung der Magenmotilität wurde mit 1 mal loo mg eine Depot-Wirkung über 18-2o Std. ermittelt.
Das Präparat erwies sich in vielen Fällen bei der stationären und ambulanten Behandlung spastischer Schmerzen im Bereich der muskulären Hohlorgane als wirksam. Die Dosierung betrug in allen Fällen loo mg pro die. Nebenerscheinungen wurden von den Patienten nicht angegeben.

1) Positives Cholecysto-
gramm

2) Kontraktion der Gallen-
blase nach Eidotter
3o Min.nach Aufn.1 angefertigt

3) 1o Min. nach Injekt.
von 1o mg Ad 122
deutliche Dilatation

4) 2o Min. nach Ad 122
weitere Zunahme der
Dilatation

Positives Cholecystogramm

Kontraktion der Gallenblase nach Eidotter, nach 3o Min. angefertigt.

5 Min. nach Injektion von 20mg Ad 122 i.v.

25 Min. nach Ad 122 noch weitere Zunahme der Dilatation

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. W a c h s m u t h für die freundliche Erlaubnis danken, mit der ich die Möglichkeit hatte, das mir gestellte Dissertationsthema an seiner Klinik zu bearbeiten.
Herrn Privat-Dozenten Dr. H o l l e möchte ich für die Überlassung des Themas und für seine wertvollen Hinweise meinen besonderen Dank aussprechen.

Literatur

1) Ph.Stöhr	Klin. Wschr. 18/41(1939) "Über den Aufbau u.d.Endausbreitung des veg. Nervensystems."
2) L.R. Müller	"Lebensnerven und Lebenstriebe." 1931
derselbe	"Das vegetative Nervensystem" 1920
3) W.R. Hess	Die Organisation des vegetativen Nervensystems."1948
4) westphal	Zeitschrift f.klin. Med.96(1923) 52(II.V.)
5) J. Arneth	"Zur Pathogenese des Zwölffingerdarmgeschwürs" 1941
6)G.v.Bergmann	Funktionelle Pathologie. 1936
7)K. Lissák u. J. Martin	Arch. f. exper. Path. und Pharm. 196
8) W. Brenner	Med. Klinik 1952,47,S.1366 "Die Anwendung eines Ganglienblockers in der Urologie."
9) A.Bernsmeier	"Schweiz. Med. Wschr. 1951,81,452
10)J. Gottschick	"Die Leistungen des vegetativen Nervensystems." 1952
11) W. Hart	Inaugural Dissertation 1952 "Buscopan in der Chirurgie".
12)I. F. Fulton	"Physiologie des Nervensystems".
13) Siebeck	Dtsch.Med.Wschr. 1940,I,449
14) H. Kalk	Dtsch.Med.W'schr. 1940,I Über die Erblichkeit von Krankheiten des Verdauungstraktes".
15) Geissendorfer	"Chirurg" 21,344(1952)
16) R. Meier und F. Gross	Dtsch. Med.W'schr. 77.Jahrg.1952,S.374

L e b e n s l a u f

Ich wurde am 12.6.192o als Tochter des Versicherungsdirektors Felix Böckmann und seiner Ehefrau Luise, geb. Gärtner, in Magdeburg geboren. Dort besuchte ich von 1927-3o die Grundschule und legte nach 9 Jahren Oberschule an der Augusta-Schule in Magdeburg die Reifeprüfung ab. 1941 begann ich nach Ableistung des Arbeitsdienstes das Medizinische Studium in Göttingen. Dort bestand ich 1943 das "Physikum". 1944 musste ich wegen des Kriegshilfsdienstes mein Studium unterbrechen und konnte es erst 1946 an der Universitat-Halle/S. wieder aufnehmen. 1948 legte ich dort das Medizinische Staatsexamen ab und erlangte nach 2 Jahren Pflichtassistenz, 195o, die Vollapprobation. Es folgten 2 1/2 Jahre Kinderfachausbildung in Halle/S. Von 1953-54 war ich 15 Monate an der Inneren Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Wertheim/M. tätig. Von Jan.- 1. April 55 widmete ich mich meiner Dissertationsarbeit und begann darauf meine Tätigkeit in der Missionsärztlichen Klinik, Würzburg, wo ich zur Zeit noch beschäftigt bin.

Ich versichere ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstandig verfasst und ausser der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.
Ich versichere ehrenwortlich, dass ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Ursula Böckmann

RUDOLF BAEHR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG